

Regresja zmian naczyniowych w nadciśnieniu tętnicznym — antagonistą wapnia czy inhibitor konwertazy angiotensyny?

The regression of vascular changes in hypertension — calcium channel blocker or angiotensin-converting enzyme inhibitor?

Danuta Czarnecka, Katarzyna Styczkiewicz

Summary

Recent advances in the understanding of vascular disease genesis suggest that atherosclerosis and hypertension are associated with changes in structural and functional parameters of vascular wall. Antihypertensive treatment decreases the rate of hypertension-related cardiovascular events and also reduces the development of atherosclerosis. Endothelial dysfunction is the early event that allows penetration of lipids and inflammatory cells into the arterial wall, contributing to the development of the atherosclerotic lesion. Agents that restore endothelial function have beneficial anti-atherogenic activities and can improve cardiovascular outcomes. This has been observed with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and certain dihydropyridine-type calcium channel blockers (CCB). Moreover, recent clinical trials have provided evidence that these classes of drugs can remodel the arterial smooth muscle cell membrane and inhibit the progression of atherosclerotic disease. There is evidence that ACEI and CCB exert an antiatherosclerotic action that is at least partly independent of the blood pressure-decreasing effect. An important question is whether ACEI and CCB — considered as the most effective antihypertensive agents with anti-atherogenic activities — affect atherosclerosis to a similar extent. Which therapy is more effective in reducing the progression of atherosclerotic lesions?

This article summarizes our current thinking on the role of ACEI and CCB on atheroprotection in hypertensive patients. There are also presented numerous trials measuring the effects of ACEI and CCB on vascular wall characteristics especially on the intima-media thickness regarded as an early sign of atherosclerosis and sensitive predictor of future cardiovascular complications.

key words: atherosclerosis, calcium channel blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitor

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 6, pages 489–498.

Wyniki ostatnich badań nad nadczynnikami genetycznymi chorób naczyniowych wskazują, że zarówno miażdżyca, jak i nadciśnienie tętnicze są ściśle ze sobą powiązane. Ich wzajemne podobieństwa dotyczą nie tylko czynników ryzyka, współuczestniczą one również w modyfikacji struktury i funkcji naczyń. Notowany jest postęp w badaniach nad procesem aterogenezy, cechującym się progresywnym postępowaniem i obejmującym system naczyń krwionośnych organizmu.

Początkowe etapy aterogenezy na poziomie molekularnym wyzwalane są poprzez dysfunkcję śródbłonnika prowadzącą do zmniejszenia produkcji tlenu azotu, zwiększonej aktywności cyklooksygenazy oraz rozwoju procesu zapalnego [1]. Choć w początkowej fazie choroby proces miażdżycowy jest korzystny dla organizmu, w miarę jego postępu ujawniają się negatywne skutki. Czynniki prozapalne, takie jak oksydowane cząsteczki cholesterolu frakcji LDL, wraz z czynnikami infekcyjnymi stymulują uwalnianie cytokin z naczyń objętych procesem miażdżycowym oraz z miejsc sąsiednich. Prowadzi to w dalszej konsekwencji do gromadzenia się monocytów, migracji oraz proliferacji komórek mięśniówki gładkiej, a także tworzenia tkanki włóknistej, co skutkuje tworzeniem się blaszki miażdżycowej.

Wzrasta zatem zainteresowanie w badaniach efektem przeciwmiażdżycowym leków hipotensyjnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Badania w głównej mierze koncentrują się na zmianach morfologicznych naczyń w nadciśnieniu tętniczym poprzez pomiary grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media thickness*) oraz na ocenie występowania i rodzaju blaszek miażdżycowych [2–4]. Jest to bardzo istotne, zważywszy, że zarówno w wielu badaniach przekrojowych, jak i prospektywnych wykazano, że IMT oraz blaszki miażdżycowe korelują z występowaniem incydentów wieńcowych oraz udarów mózgu [5–7]. Wykazano korelację IMT z tradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak: wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, nadwaga, cukrzyca i insulinooporność oraz palenie tytoniu [2]. Wydaje się, że ze wszystkich wymienionych czynników ryzyka największy wpływ na IMT ma nadciśnienie tętnicze, prawdopodobnie poprzez mechanizm stymulowania przez podwyższone ciśnienie tętnicze przerostu błony środkowej naczyń [7].

Badania oceniające wpływ stosowania leków przeciwnadciśnieniowych na grubość kompleksu IMT tętnicy szyjnej najczęściej dotyczyły antagonistów wapnia (CCB, *calcium channel blockers*), inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), rzadziej diuretyków oraz β -adrenolityków. Szczególne znaczenie w regresji zmian naczyniowych uzyskały CCB oraz inhibitory ACE. Uogólniając, tętnice objęte procesem chorobowym są bardziej podatne na działanie czynników wazokonstrykcyjnych oraz bardziej odporne na wazodylatację mediowaną przez tlenek azotu. Z kolei nadmierna wazokonstrykcja prowadzi do pęknięcia blaszki miażdżycowej poprzez destabilizację cienkiej czapeczki włóknistej, bogatej w komórki zapalne, co prowadzi do tworzenia zakrzepu. Zarówno CCB, jak i inhibitory ACE zmniejszają napięcie naczyniowe, przyczyniając się również poprzez to do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Na modelach eksperymentalnych wykazano jednak, że ich wpływ przeciwmiażdżycowy jest przynajmniej częściowo niezależny od ich działania hipotensyjnego [8]. Do tej pory zainteresowanie badaczy skupiało się bowiem głównie na efekcie hipotensyjnym leków, pomijając inne ich właściwości, mogące niezależnie od wspomnianego działania wywierać bezpośredni wpływ na aterogenezę. Istnieje związek między nadciśnieniem tętniczym a uszkodzeniem ściany naczynia wskutek działania wolnych rodników z powodu zwiększonej skłonności u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym do peroksydacji cząsteczek cholesterolu frakcji LDL oraz zwiększonego ich wychwytu przez makrofagi. W badaniach

eksperymentalnych dowiedziono istnienia pozytywnej korelacji między stopniem peroksydacji lipidów plazmy a wartościami ciśnienia rozkurczowego [9].

Zarówno inhibitory ACE, jak i CCB, jak przekonują wyniki przedstawionych poniżej doniesień, działają przeciwmiażdżycowo również poprzez ten punkt uchwytu. Na pytania, jakie są różnice między inhibitorami ACE a CCB w ich mechanizmach działania na proces aterogenezy, które w większym stopniu hamują postęp miażdżycy i które powinny być preferowane w terapii nadciśnienia tętniczego ukierunkowanej na regresję zmian naczyniowych, autorzy postarają się odpowiedzieć w dalszej części artykułu.

Antagoniści wapnia — rola w procesach aterogenezy, badania eksperymentalne

Nie ulega wątpliwości, że do wielu opisywanych powyżej procesów komórkowych oraz zapalnych w rozwoju miażdżycy przyczyniają się zaburzenia homeostazy wapniowej. Dlatego też od wielu lat postulowano rolę CCB jako leków o właściwościach przeciwmiażdżycowych.

Oprócz lipidów blaszki miażdżycowe zawierają też znaczną ilość wapnia, niemniej jednak nie jest jeszcze całkowicie jasny związek między przeładowaniem jonami wapnia ściany tętnic a rozwojem miażdżycy. O tym, że zjawisko to jednak istnieje, przekonują obserwacje Fleckenstein-Grün i wsp. [10] pokazujące, że w porównaniu z zakresem normy blaszki typu 1 zawierają 12 razy więcej wapnia, blaszki typu 2 — 24 razy, zaś typu 3 aż 85 razy więcej wapnia. Stąd też zrodziła się hipoteza o korzystnym wpływie CCB na zmniejszenie obciążenia wapniem ściany naczyniowej i poprzez to zahamowanie progresji miażdżycy [11].

Antagoniści wapnia, a zwłaszcza wysoce lipofilna amlodipina, lacidipina oraz nisoldipina, posiadają również własności antyoksydacyjne. Redukując oksydację frakcji LDL oraz jego penetrację w ścianę naczynia tętniczego, hamują postęp zmian miażdżycowych [8]. Badania eksperymentalne pokazują, że CCB mogą potęgować efekt działania leków hipolipemizujących. Naylor [12] obserwował przeciwmiażdżycowe działanie amlodipiny u królików karmionych dietą miażdżycową przez okres 12 tygodni. Odnotowano, że amlodipina w dawce 1–5 mg/kg mc. powodowała znaczącą, zależną od dawki redukcję zmian aterogennych w aorcie.

Nie sposób nie wspomnieć o korzystnym wpływie CCB na śródbłonek naczyniowy. Udowodniono, że CCB zwiększając biodostępność tlenu azotu i poprzez to poprawiając funkcję endotelium, przyczyniają się do spowalniania procesów aterogenezy [13].

Tabela I. Własności przeciwmiażdżycowe antagonistów wapnia**Table I.** Antiatherosclerotic mechanisms of action for calcium channel blockers

<ol style="list-style-type: none"> 1. Redukcja napięcia naczyniowego 2. Działanie antyoksydacyjne 3. Poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego 4. Zmniejszenie obciążenia wapniem ściany naczyniowej
Dodatkowo dla amlodipiny: — hamowanie proliferacji komórek mięśniówki gładkiej naczyń — hamowanie migracji komórek mięśniówki gładkiej w głąb naczyń — hamowanie apoptozy komórek endotelium — hamowanie ekspresji genów uczestniczących w aterogenezie

Amlodipina wśród innych długodziałających CCB jest lekiem szczególnym, o najlepiej udokumentowanych własnościach przeciwmiażdżycowych oraz posiadającym również typowe tylko dla tego leku cechy pomagające w hamowaniu postępu miażdżycy (tab. I). Spowalnia ona bowiem proliferację oraz migrację komórek mięśniówki gładkiej w głąb naczyń [14], hamuje apoptozę komórek endotelium [15] oraz zwiększa produkcję śródbłonkowego tlenku azotu [16], co potęguje jej własności wazoprotekcyjne. Ponadto dowiedziono, że hamuje ona ekspresję genów biorących udział w aterogenezie i odpowiedzialnych za procesy proliferacyjne [17].

Inhibitory ACE — rola w procesach aterogenezy, badania eksperymentalne

Poprzez układ renina-angiotensyna-aldosteron mediowany jest rozwój zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i miażdżycy. Efektem udokumentowanego w przebiegu nadciśnienia tętniczego podwyższonego stężenia konwertazy angiotensyny jest podwyższone stężenie angiotensyny II oraz redukcja stężenia bradykininy, co z kolei wywiera wiele niekorzystnych działań na strukturę i funkcję naczyń. Inhibitory ACE blokując konwersję angiotensyny I w angiotensynę II i przywracając równowagę angiotensyna II–bradykinina, dają podłoże wielu korzystnym działaniom przeciwnadciśnieniowym, przeciwmiażdżycowym oraz kardioprotekcyjnym [18] (tab. II).

Obecność angiotensyny II wykazano w makrofagach biorących udział w procesach miażdżycowych [19]. Wykazano, że regresja zmian miażdżycowych wiązała się z zmniejszeniem ilości makrofagów oraz zawartości angiotensyny II ze ściany naczyniowej obję-

Tabela II. Własności przeciwmiażdżycowe inhibitorów konwertazy angiotensyny**Table II.** Antiatherosclerotic mechanisms of action for angiotensin-converting enzyme inhibitors

<ol style="list-style-type: none"> 1. Redukcja napięcia naczyniowego 2. Działanie antyoksydacyjne 3. Hamowanie akumulacji kwasów tłuszczowych 4. Poprawa równowagi angiotensyna II–bradykinina 5. Poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego 6. Hamowanie działania chemotaktycznego na makrofagi 7. Zmniejszenie proliferacji mięśniówki gładkiej 8. Hamowanie indukcji enzymów degradujących macierz komórkową

tej procesem miażdżycy [20]. Z uwagi na to, że angiotensyna II stymuluje proliferację mięśniówki gładkiej naczyń, produkcję macierzy pozakomórkowej oraz wywołuje uwalnianie cytokin biorących udział w procesach zapalnych postulowano jej udział w procesach neoangiogenezy i remodelingu w aterogenezie. Dowiedziono również jej wpływu chemotaktycznego na krążące monocyty, co zwiększa infiltrację i akumulację makrofagów w zmianach miażdżycowych [20]. Zmodyfikowane przez angiotensynę II cząsteczki LDL pobierane są przez makrofagi z większą intensywnością, co przyspiesza w istotny sposób akumulację cholesterolu [21]. Angiotensyna II zwiększa również wydzielanie cytokin z leukocytów oraz komórek mięśniowych gładkich, co sprzyja destabilizacji oraz pęknięciu blaszki miażdżycowej poprzez indukcję enzymów degradujących macierz komórkową.

W blaszkach miażdżycowych po aterektomii usuniętych z tętnic szyjnych oraz z naczyń wieńcowych wykryto wysokie stężenie enzymu konwertującego angiotensynę [22]. Na modelach zwierzęcych wykazano również, że zahamowanie ACE spowalnia progresję zmian miażdżycowych, zaś blokada receptorów AT1 hamuje aktywację monocytów, oksydację cząsteczek LDL oraz akumulację kwasów tłuszczowych [23, 24]. W innym badaniu prowadzonym na królikach wykazano, że perindopril redukuje postęp miażdżycy, zwiększając stabilność istniejących zmian, zmniejszając ich ryzyko pęknięcia oraz zmniejszając akumulację lipidów [25].

Właściwości przeciwmiażdżycowe inhibitorów ACE wynikają przynajmniej w części z ich powinowactwa do tkankowego ACE oraz ich lipofilności, co determinuje z kolei ich łatwość do przenikania do wnętrza blaszek miażdżycowych. Z tej też przyczyny w badaniach randomizowanych dotyczących wpływu inhibitorów ACE na hamowanie postępu schorzeń

Tabela III. Grubość kompleksu *intima-media* (IMT) a antagoniści wapnia (CCB) i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) w badaniach randomizowanych w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym**Table III.** Effect of calcium channel blockers (CCB) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) on intima-media thickness (IMT) complex in randomized trials in hypertensive patient population

Badanie	Leczenie	N	Pomiar IMT (liczba miejsc pomiaru)	Follow-up (lata)	Progresja IMT [mm/rok]
Antagoniści wapnia					
MIDAS [26]	Isradipina vs. hydrochlorotiazyd	883	M _{maks.} (12)	3	0,04 vs. 0,05 (NS)
VHAS [27, 28]	Verapamil vs. chlortalidon	498	M _{maks.} (6)	4	0,015 vs. 0,016 (NS)
INSIGHT-IMT [29, 30]	Nifedipina vs. ko-amilozyd	324	IMT CCA	4	-0,007 vs. 0,0077
PREVENT [31, 32]	Amlodipina vs. placebo	377	M _{maks.} (12)	3	-0,012 vs. 0,033
ELSA [33]	Lacidipina vs. atenolol	2255	M _{maks.} (4)	4	0,006 vs. 0,015
Inhibitory ACE					
SECURE [34]	Ramipril vs. placebo	732	M _{maks.} (12)	4,5	0,014 vs. 0,022
PHYLLIS [35]	Fosinopril vs. hydrochlorotiazyd Fosinopril vs. prawastatyna	508	CBM _{maks.} (8)	2,8	-0,002 vs 0,01 -0,002 vs. -0,012 (NS)
Antagoniści wapnia vs. inhibitory ACE					
ELVERA [36]	Amlodipina vs. lisinopril	166	M _{maks.} (3 — tętnica szyjna, 2 — tętnica udowa)	2	I rok: -0,068 vs. -0,035 (NS) II rok: -0,032 vs. -0,009 (NS)

M_{maks.}, średnia z pomiarów maksymalnych; CCA, common carotid artery, tętnica szyjna wspólna; CBM_{maks.}, common carotids and bifurcations mean maximum IMT, średnia z pomiarów maksymalnych z tętnicy szyjnej wspólnej i miejsca bifurkacji; NS, statystycznie nieistotne

sercowo-naczyniowych najczęściej wykorzystywanymi lekami są perindopril, chinapril oraz ramipril — cechujące się wysokim powinowactwem tkankowym.

Mimo bardzo obiecujących wyników badań na modelu zwierzęcym, dokumentujących korzystny wpływ CCB oraz inhibitorów ACE na spowalnianie miażdżycy, należy zdawać sobie jednak sprawę z różnic w odniesieniu do ludzi z powodu odmiennej metodologii badania, jak i też nieco innych mechanizmów aterogenezy.

Właściwości przeciwmiażdżycowe CCB oraz inhibitorów ACE były zatem testowane w wielu dużych randomizowanych badaniach klinicznych (tab. III). Badania dotyczące przeciwmiażdżycowych własności CCB są jednoznaczne z nielicznymi wyjątkami — jednym z nich było badanie *Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study* (MIDAS) [26].

Antagoniści wapnia

Badanie MIDAS

Było to pierwsze badanie populacji chorych na nadciśnienie, wykorzystujące zmiany IMT tętnicy szyjnej jako pierwszorzędowy punkt końcowy będący wykład-

nikiem miażdżycy. Badaniu poddano 883 pacjentów w wieku $58,5 \pm 8,5$ roku. Pacjentów randomizowano do grupy leczonej isradipiną lub grupy stosującej diuretyk — hydrochlorotiazyd. Punktem końcowym badania był współczynnik progresji IMT mierzonej w 12 punktach tętnicy szyjnej wspólnej, miejscu bifurkacji oraz w tętnicy szyjnej wewnętrznej.

W trakcie 3-letniej obserwacji nie wykazano różnicy w progresji IMT między grupami przyjmującymi isradipinę i hydrochlorotiazyd. Jednak po analizie danych, w której obliczano różnicę IMT między badaniem wyjściowym i po 3-letniej obserwacji istniała pewna przewaga na korzyść isradipiny. Niestety zaobserwowano również tendencję do wyższej częstości powikłań sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów leczonych isradipiną, a więc krótkodziałającym CCB.

Badanie VHAS

W badaniu *The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study* [27, 28] 498 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku $54,1 \pm 7,0$ lat randomizowano do grup leczonych werapamilą bądź chlortalidonem. Mierzono maksymalną grubość IMT ściany dalszej tętnicy szyjnej wspólnej, miejsce bi-

furkacji oraz tętnicę szyjną wewnętrzną — łącznie w 6 punktach. Na podstawie najwyższych wartości pojedynczego pomiaru IMT pacjentów kwalifikowano do jednej z trzech grup: osoby z prawidłowymi tętnicami szyjnymi (IMT do 1 mm), osoby z pogrubiałymi tętnicami szyjnymi ($1 \text{ mm} < \text{IMT} \leq 1,5 \text{ mm}$) oraz pacjenci z blaszkami miażdżycowymi (IMT $> 1,5 \text{ mm}$). Grupy liczyły odpowiednio: 33%, 27% i 40% badanych.

W badaniu tym także nie wykazano różnic w progresji IMT między grupą leczoną werapamilem a grupą otrzymującą chlortalidon w czasie 4-letniej obserwacji, mimo że oba leki spowalniały progresję IMT, zwłaszcza w grupie pacjentów z blaszkami miażdżycowymi. Nie było również różnic między lekami w odniesieniu do ich wpływu na obniżenie ciśnienia tętniczego. Jednak analizując tylko grupę pacjentów z blaszkami miażdżycowymi, mniejszą progresję IMT obserwowano w grupie leczonej werapamilem, przy czym mała liczebność grupy nie pozwoliła na osiągnięcie istotności statystycznej. Ponadto, po skorygowaniu zmian grubości IMT w odniesieniu do wartości wyjściowych IMT, również korzystniejsze okazało się działanie werapamilu. Niewielka korzyść w hamowaniu progresji IMT przez werapamil była dodatkowo wspierana przez niższą częstość epizodów sercowo-naczyniowych w porównaniu z chlortalidonem, co dodatkowo wskazuje, że nawet małe zmiany w blaszkach miażdżycowych tętnic szyjnych mogą się przekładać na znaczenie kliniczne i prognostyczne.

Badanie INSIGHT-IMT

Trzecie badanie porównujące działanie przeciwmiażdżycowe CCB z diuretykiem obejmowało podgrupę 439 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wydzieloną z dużego, randomizowanego, prospektywnego badania *International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment* (INSIGHT) [29, 30].

Była to populacja pacjentów wysokiego ryzyka z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie obciążona ryzykiem powikłań miażdżycowych. Pacjentów kwalifikowano do leczenia nifedipiną GITS lub ko-amiłozdem (hydrochlorotiazyd + amilorid). Czas obserwacji wynosił 4 lata, zaś pierwszorzędnym punktem końcowym był wskaźnik progresji IMT.

Tym razem porównując grupy pacjentów leczonych nifedipiną i diuretykami, przy tym samym działaniu hipotensyjnym obu terapii, wykazano zdecydowane różnice w progresji IMT na korzyść nifedipiny. Redukcja progresji IMT dla nifedipiny wynosiła $-0,0007 \text{ mm/rok}$, zaś przy stosowaniu ko-amiłozdu progresja IMT wyniosła $+0,0077 \text{ mm/rok}$. W in-

nym badaniu będącym również częścią programu INSIGHT wykazano, że nifedipina GITS znacznie bardziej od ko-amiłozdu spowalnia progresję zwężenia w naczyniach wieńcowych [37]. W świetle faktu, że zarówno IMT, jak i kalcyfikacje w naczyniach wieńcowych są wskaźnikami progresji miażdżycy, zastanawiał jedynie fakt braku różnic w częstości powikłań sercowo-naczyniowych między grupami randomizacji. Zdaniem autorów badany wskaźnik progresji IMT tętnicy szyjnej opisuje bardzo wczesne zmiany miażdżycowe i nie odpowiada bezpośrednio za powikłania miażdżycowe, których mechanizmy są bardziej zaawansowane i dochodzi do nich znacznie później.

Aby wykryć wpływ zmian średnicy naczynia na grubość IMT, w badaniu INSIGHT oceniano też średnicę tętnicy szyjnej i powierzchnię przekroju IMT. Stosując tę metodę, wykazano, że różne zmiany w IMT pod wpływem leczenia nifedipiną lub diuretykiem nie zależą od zmian średnicy naczyń wywołanych poprzez odmienne leczenie. Zatem nifedipina GITS hamuje progresję miażdżycy tętnic szyjnych skuteczniej od diuretyku, niezależnie od efektu hipotensyjnego.

Badanie PREVENT

Badanie *The Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial* [31, 32] miało na celu wykazanie, jak długotrwałe stosowanie amlodipiny wpływa na progresję miażdżycy nie tylko poprzez ocenę grubości kompleksu IMT w tętnicach szyjnych, ale również przez badanie tętnic wieńcowych. Leczeniu poddano 825 pacjentów w średnim wieku $56,9 \pm 10$ lat z angiograficznie potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca. Pomiaru maksymalnej grubości kompleksu IMT dokonywano w 12 punktach: ściana bliższa i dalsza tętnic szyjnych wspólnych, miejsca bifurkacji i tętnic szyjnych wewnętrznych. Czas obserwacji wynosił 3 lata, badanie dotyczące progresji IMT w tętnicach szyjnych ukończyła nieco mniejsza grupa 377 pacjentów.

W badaniu PREVENT wykazano, że amlodipina nie wpływa na zmniejszenie progresji minimalnych, umiarkowanych ani zaawansowanych zmian w naczyniach wieńcowych w porównaniu z placebo. Natomiast w znaczący sposób spowalniała ona progresję miażdżycy w tętnicach szyjnych w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo ($-0,0126 \text{ mm}$ vs. $+0,033 \text{ mm}$). Jedną z przyczyn tej różnicy może być stosowanie różnych metod w ocenie tętnic wieńcowych i tętnic szyjnych (angiografia vs. USG). Innym wyjaśnieniem może być fakt, że obniżanie ciśnienia tętniczego przez amlodipinę poprzez zmniejszenie napięcia ścian naczyń może wywierać

inne działanie w krążeniu wieńcowym niż w tętnicach szyjnych. W badaniu PREVENT nie zaobserwowano różnicy w częstości zgonów ani w występowaniu poważnych epizodów sercowo-naczyniowych, choć w grupie leczonej amlodipiną było mniej hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej i konieczności rewaskularyzacji wieńcowej. Tego korzystnego efektu nie obserwowano we wcześniejszych badaniach z krótkodziałającymi CCB (nifedipiną i nikardipiną) prowadzonych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [38], co potwierdza wcześniejsze dane o dodatkowych przeciwmiażdżycowych właściwościach amlodipiny.

Podobne wyniki uzyskano również we wcześniejszym badaniu *Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study* (CAPARES) [39], gdzie stosowanie amlodipiny zmniejszało częstość ponownych przezskórnych angioplastyk wieńcowych oraz powikłań po zabiegach, przy braku jej wpływu na wymiar światła naczynia wieńcowego.

Z kolei u pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową w badaniu *Regression Growth Evaluation Statin Study* (REGRESS) [40] dołączenie CCB (amlodipiny lub nifedipiny) do stosowanej terapii prawastatyną powodowało znaczącą redukcję liczby nowych zmian angiograficznych, podczas gdy stosowanie samej amlodipiny nie wywoływało znaczących zmian.

Badanie ELSA

Badanie *European Lacidipine Study on Atherosclerosis* [33] jest największym do tej pory badaniem określającym wpływ zastosowanego leczenia antagonistą wapnia na grubość IMT. Do badania włączono aż 2334 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z czego ukończyło je 1519 pacjentów. Zostało ono starannie zaplanowane — jako badanie prospektywne, randomizowane, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Pacjentów randomizowano do leczenia — CCB III generacji — lacidipiną lub β -adrenolitykiem — atenololem. Oceniano średnią z maksymalnych pomiarów ściany dalszej tętnicy szyjnej wspólnej i bifurkacji. Czas obserwacji wynosił 4 lata.

Wykazano, że lacidipina na wszystkich etapach leczenia jest skuteczniejsza od atenololu w zakresie zmniejszenia IMT zarówno w tętnicy szyjnej wspólnej, jak i w miejscu bifurkacji. Po 4-letniej obserwacji w populacji finalnej, która ukończyła badanie, uzyskano redukcję progresji IMT przy stosowaniu lacidipiny wynoszącą $-0,0281$ mm. W populacji finalnej lacidipina powodowała również mniejszą progresję liczby blaszek miażdżycowych w porównaniu z atenololem (odpowiednio 25,3% vs. 31,3%) oraz większą regresję w narastaniu blaszek

miażdżycowych w stosunku do atenololu (odpowiednio 20,4% vs. 14,8%).

Pacjenci otrzymujący lacidipinę odnosili także dodatkową korzyść, ponieważ stwierdzano u nich niższą częstość incydentów sercowo-naczyniowych, udarów mózgu oraz zgonów. Należy podkreślić, że lacidipina w porównaniu z atenololem wykazywała słabsze działanie hipotensyjne, a mimo to wywierała większy wpływ na zahamowanie progresji zmian miażdżycowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym niż atenolol.

Wyniki przedstawionych dotychczasowych badań, takich jak: VHAS, PREVENT, INSIGHT oraz przede wszystkim ELSA, wykazały redukcję IMT u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pod wpływem CCB. Wprawdzie badanie MIDAS nie potwierdziło tej zależności, jednak po odniesieniu wyników do badania wyjściowego wykazano pewną przewagę w redukcji IMT na korzyść isradipiny. Badania te potwierdziły dodatkowo wyniki dotychczasowych badań eksperymentalnych, że bardziej korzystne jest stosowanie pochodnych długodziałających CCB — najlepiej udokumentowane są tutaj amlodipina i lacidipina, posiadające w porównaniu z innymi CCB dodatkowe właściwości przeciwmiażdżycowe.

Dobrze udokumentowane w badaniach eksperymentalnych przeciwmiażdżycowe własności inhibitorów ACE również były testowane w badaniach klinicznych.

Badanie SECURE

Projekt *The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E* [34] stanowił część dużego, randomizowanego, przeprowadzonego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby badania HOPE i miał na celu ocenę wpływu długotrwałego leczenia inhibitorem ACE i witaminą E na progresję miażdżycy u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Do badania włączono 732 pacjentów w wieku powyżej lub równym 55 lat z chorobą naczyniową lub z cukrzycą i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Pacjentów randomizowano do leczenia ramiprilem w dawce 2,5 lub 10 mg/dobę oraz witaminą E. Czas obserwacji wynosił średnio 4,5 roku, a głównym punktem końcowym był wskaźnik progresji IMT. W badaniu SECURE wykazano, że ramipril w porównaniu z placebo spowalniał progresję IMT tętnicy szyjnej. Wskaźnik progresji dla maksymalnej IMT wynosił w grupie leczonej mniejszą dawką ramiprilu 0,0180 mm/rok, większą dawką 0,0137 mm/rok, zaś w grupie placebo 0,0217 mm/rok. Okazało się, że witamina E nie ma istotnego wpływu na progresję IMT. Nie obserwowano istotnych różnic w występo-

waniu powikłań, czyli zawału serca, udaru mózgu, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Korzystny wpływ ramiprilu na regresję miażdżycy utrzymywał się również po skorygowaniu wyników w odniesieniu do ciśnienia tętniczego, wskazując na bezpośredni protekcyjny wpływ leku na naczynia.

We wcześniej prowadzonym badaniu również dotyczącym wpływu ramiprilu na postęp miażdżycy — *Prevention of Atherosclerosis with Ramipril Trial* (PART-2) [41] — nie wykazano korzystnego wpływu ramiprilu na IMT. Nie wykazano także istotnego wpływu na progresję miażdżycy w naczyniach wieńcowych w badaniach *Quinapril Ischemic Event Trial* (QUIET) [42] i *Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial* (SCAT) [43] przy stosowaniu innych inhibitorów ACE — odpowiednio chinaprilu i enalaprilu. Różnice w wymienionych badaniach mogły być wynikiem stosowanej metody (ultrasonografia tętnic szyjnych *vs.* angiografia naczyń wieńcowych) bądź sposobu pomiaru — w badaniu PART-2 mierzono jedynie IMT ściany dalszej w tętnicy szyjnej wspólnej. Z kolei w badaniu SECURE brano pod uwagę średnią z pomiarów maksymalnych dokonywanych w tętnicy szyjnej wspólnej, ale również w miejscu bifurkacji i w tętnicy szyjnej wewnętrznej, co mogło w znaczący sposób wpłynąć na różnice między tymi dwoma badaniami.

Badanie PHYLLIS

Badanie *The Plague Hypertension Lipid-Lowering Italian Study* [35] przeprowadzono z udziałem 508 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią, aby odpowiedzieć na pytanie, czy taka populacja odnosi dodatkowe korzyści z tak zwanej podwójnej terapii, czyli terapii hipotensyjnej i hipolipemizującej. Pacjentów w średnim wieku ($58,4 \pm 6,7$ roku) randomizowano do czterech grup: leczonych hydrochlorotiazylem lub fosinoprilem bądź do grup otrzymujących leczenie skojarzone hydrochlorotiazylem i prawastatyną lub fosinoprilem i prawastatyną. W trakcie 3-letniej obserwacji oceniano IMT tętnicy szyjnej wspólnej, wewnętrznej i bifurkacji.

Zaobserwowano, że fosinopril wykazał niewielki efekt hipolipemizujący niezależny od efektu hipotensyjnego. Wpływ na redukcję ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego we wszystkich grupach był podobny. Terapia zarówno statyną, jak i inhibitorem ACE miała korzystny wpływ na miażdżycę, hamując progresję IMT (w przeciwieństwie do terapii hydrochlorotiazylem), ale ich skojarzenie nie przyniosło dodatkowej redukcji w progresji IMT.

Poniżej zostaną przedstawione badania porównujące bezpośrednio wpływ CCB i inhibitorów ACE na aterosclerozę u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Badanie ELVERA

The Effects of Amlodipine and Lisinopril on Left Ventricular Mass and Diastolic Function (E/A Ratio) [36] było badaniem prospektywnym, randomizowanym porównującym wpływ 2-letniej monoterapii amlodipiną bądź lisinoprilem u starszych, wcześniej nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Początkowo celem badania było wykazanie wpływu stosowanych terapii na redukcję masy lewej komory, którą stwierdzono w jednakowym stopniu w porównywanych grupach pacjentów. Następnie, rozszerzając badanie, zdecydowano się na ocenę wpływu stosowanego leczenia na IMT tętnic szyjnych oraz udowych. Po 2 latach obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic w redukcji kombinowanej IMT tętnic szyjnych i udowych między CCB a inhibitorem ACE ($-0,089$ mm *vs.* $-0,065$ mm, $p = 0,18$, odpowiednio). Porównując wpływ leczenia w odniesieniu do rodzaju tętnicy, stwierdzono korzystniejsze działanie amlodipiny w przypadku zmian w tętnicy szyjnej wspólnej, z kolei w przypadku tętnicy typu mięśniowego, jaką jest tętnica udowa, oba leki były jednakowo skuteczne. Zatem CCB i inhibitory ACE wywierają odmienny wpływ na tętnice typu mięśniowego i elastycznego, choć mechanizm tych różnic pozostaje wciąż niewyjaśniony. Wynikające z tego ewentualne kliniczne konsekwencje u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymagają zaplanowania dalszych badań w tym zakresie.

Wpływ tych samych leków na IMT tętnicy szyjnej porównywano również w niewielkiej grupie 69 pacjentów z wcześniej nieleczonym nadciśnieniem tętniczym [44]. Po okresie rocznej obserwacji, przy tym samym działaniu hipotensyjnym, amlodipina powodowała nieco większą redukcję IMT tętnicy szyjnej w porównaniu z lisinoprilem ($-0,048$ mm *vs.* $-0,027$ mm, $p = 0,04$, odpowiednio). Niemniej jednak stopień redukcji masy ściany tętnicy szyjnej oceniany pośrednio poprzez powierzchnię *intima-media* nie wykazywał różnic w odniesieniu do stosowanego leczenia. Niestety, zbyt krótki okres obserwacji nie pozwala na ustalenie odległych klinicznych skutków zaobserwowanych różnic.

Podsumowanie

Bezsprzecznie udokumentowana jest zależność między leczeniem hipotensyjnym a zmniejszeniem częstości zależnych od nadciśnienia incydentów sercowo-naczyniowych. Mimo to, istnieje niewiele danych wyjaśniających, w jaki sposób to leczenie wpływa na uszkodzenia sercowo-naczyniowe leżące u podłoża tych incydentów oraz w jaki sposób wpływ stosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego przekłada

się na proces aterogenezy i jego kliniczne konsekwencje. Podkreśla się zatem konieczność prowadzenia dalszych badań oceniających wpływ klas leków przeciwnadciśnieniowych na strukturę i funkcję ściany naczyniowej.

Nie ulega wątpliwości, że działanie na wszystkich etapach procesu miażdżycowego może być osiągnięte jedynie poprzez agresywną terapię mającą na celu intensywną redukcję czynników ryzyka. Jednak optymalne leczenie miażdżycy wymaga nie tylko zastosowania terapii bezpośrednio wpływającej na czynniki ryzyka, jak hipercholesterolemia czy nadciśnienie tętnicze, lecz leków wpływających na sam proces miażdżycowy.

Przedstawione wyniki badań pokazują, że zarówno CCB, jak i inhibitory ACE mają dobrze udokumentowany wpływ hamujący postęp miażdżycy w nadciśnieniu tętniczym, co przekłada się na korzyści w odniesieniu do sytuacji klinicznych. W chwili obecnej nie można jednak jednoznacznie stwierdzić przewagi żadnej z wymienionych klas leków. Dochodzą do tego różnice w punktach uchwytu działania klas leków, opisywane w badaniu ELVERA, oraz dodatkowe właściwości potęgujące ich działanie wazoprotekcyjne jak w wypadku amlodipiny czy też inhibitorów ACE o wybiórczym działaniu tkankowym. Zastanawiający jest fakt, że w wypadku terapii skojarzonej CCB z leczeniem hipolipemizującym zanotowano dodatkowe korzyści, jeżeli chodzi o hamowanie postępu miażdżycy, zaś brak dodatkowych efektów przy ich kojarzeniu z inhibitorami ACE.

Zatem w dokonywaniu wyboru, czy stosować CCB, czy inhibitory ACE w spowalnianiu miażdżycy, należy przede wszystkim kierować się aktualnymi wytycznymi leczenia nadciśnienia tętniczego, uwzględniając sytuację kliniczną pacjenta oraz inne towarzyszące czynniki ryzyka i choroby współistniejące.

Streszczenie

Ostatnie postępy w badaniach nad zrozumieniem genezy chorób naczyniowych wskazują, że miażdżycę i nadciśnienie tętnicze są ściśle związane ze zmianami właściwości struktury i funkcji ściany naczyniowej. Leczenie przeciwnadciśnieniowe zmniejsza częstość incydentów sercowo-naczyniowych, a także redukuje postęp procesów miażdżycowych. Do rozwoju miażdżycy w najwcześniejszych stadiach procesu bez wątpienia przyczynia się dysfunkcja śródbłonna, ułatwiająca penetrację lipidów oraz komórek zapalnych w głąb ściany naczynia. Czynniki przywracające prawidłową funkcję śródbłonna są ob-

darzone przeciwmiażdżycowymi własnościami oraz mogą poprawiać wyniki leczenia chorób sercowo-naczyniowych. Własności te wykazano dla inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) oraz antagonistów wapnia (CCB) będących pochodnymi dihydropirydynowymi. Ponadto, wyniki ostatnich dużych badań dostarczyły danych, że leki obu klas mogą uczestniczyć w procesach modyfikujących remodeling mięśniówki gładkiej naczyń oraz hamować postęp miażdżycy. Dowiedziono, że właściwości przeciwmiażdżycowe inhibitorów ACE i CCB przynajmniej w części nie zależą od ich działania hipotensyjnego. Powstaje zatem ważne pytanie, czy obie te klasy leków w podobnym zakresie wpływają na procesy miażdżycowe? Które leki są bardziej skuteczne w zmniejszaniu postępu miażdżycy?

W poniższym artykule podsumowano aktualne poglądy na temat roli inhibitorów ACE i CCB w protekcji przeciwmiażdżycowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Przedstawiono również wyniki dużych badań oceniających wpływ inhibitorów ACE i CCB na ścianę naczyniową, uwzględniając zwłaszcza pomiar grubości kompleksu *intima-media*, pozwalającego zarówno na wczesne wykrycie miażdżycy, jak i przewidywanie odległych powikłań sercowo-naczyniowych.

słowa kluczowe: miażdżycę, antagonistę wapnia, inhibitor konwertazy angiotensyny

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 6, strony 489–498.

Piśmiennictwo

1. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844–2850.
2. Simon A., Gariépy J., Chironi G., Megnien J.L., Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J. Hypertens.* 2002; 20: 159–166.
3. Kablak-Ziembicka A., Pasowicz M., Koniecznyńska M. i wsp. Choroba niedokrwienna serca. Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych i grubość kompleksu *intima-media*. *Kardiologia Pol.* 2002; 57: 89–97.
4. Rajzer M., Kawecka-Jaszcz K. Podatność tętnic w nadciśnieniu tętniczym. Od patofizjologii do znaczenia klinicznego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 6: 61–66.
5. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. i wsp. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 14–18.
6. Zanchetti A., Rosei E.A., Dal Palu C. i wsp. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1667–1671.
7. Zanchetti A. The antiatherogenic effects of antihypertensive drugs: experimental and clinical evidence. *Clin. Exp. Hypertens.* 1992; 14: 307–331.

8. Grobbee D.E., Bots M.L. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J. Intern. Med.* 1994; 236: 567–573.
9. Ursini F. Tissue protection by lacidipine: insights from redox behavior. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997; 30: S28–S30.
10. Fleckenstein-Grün G., Frey M., Thimm F., Fleckenstein A. Protective effects of various calcium antagonists against experimental arteriosclerosis. *J. Hum. Hypertens.* 1992; 6 (supl. 1): S13–S18.
11. Fleckenstein A., Frey M., Thimm F., Hofgartner W., Fleckenstein A. Calcium overload- an important cellular mechanism in hypertension and arteriosclerosis. *Drugs* 1992; 44 (supl. 1): 23–30.
12. Nayler W.G. The antiatherogenic effects of amlodipine: promise of preclinical data. *J. Hum. Hypertens.* 1992; 6: S19–S23.
13. Berkels R., Taubert D., Rosenkranz A., Rosen R. Vascular protective effects of dihydropyridine calcium antagonists. Involvement of endothelial nitric oxide. *Pharmacology* 2003; 69: 171–176.
14. Tulenko T.N., Laury-Kleintop L., Walter M.F., Mason R.P. Cholesterol, calcium and atherosclerosis: is there a role for calcium channel blockers in atheroprotection? *Int. J. Cardiol.* 1997; 62 (supl. 2): 55S–66S.
15. Mason R.P. Cytoprotective properties of a long-acting calcium channel blocker: new mechanism of action. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 245A–249A.
16. Zhang X., Hintze T.H. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent. *Circulation* 1998; 97: 576–580.
17. Ko Y., Totzke G., Graack G.H. i wsp. Action of dihydropyridine calcium antagonists on early growth response gene expression and cell growth in vascular smooth muscle cells. *J. Hypertens.* 1993; 11: 1171–1178.
18. Bertrand M.E. Provision of cardiovascular protection by ACE inhibitors: a review of recent trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1559–1569.
19. Potter D.D., Sobey C.G., Tompkins P.K., Rossen J.D., Heistad D.D. Evidence that macrophages in atherosclerotic lesions contain angiotensin II. *Circulation* 1998; 25: 800–807.
20. Foris G., Dezso B., Medgyesi G.A., Fust G. Effect of angiotensin II on macrophage functions. *Immunology* 1983; 48: 529–535.
21. Keidar S., Kaplan M., Aviram M. Angiotensin II — modified LDL is taken up by macrophages via the scavenger receptor, leading to cellular cholesterol accumulation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 97–105.
22. Fukuhara M., Geary R.L., Diz D.I. i wsp. Angiotensin converting enzyme expression in human carotid artery atherosclerosis. *Hypertension* 2000; 35: 353–359.
23. Hope S., Brecher P., Chobanian A.V. Comparison of the effects of AT1 receptor blockade and angiotensin converting enzyme inhibition on atherosclerosis. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 28–34.
24. Pepine C.J., Handberg E.M. The vascular biology of hypertension and atherosclerosis and intervention with calcium antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin. Cardiol.* 2001; 24 (supl. 11): V1–V5.
25. Fennessy P.A., Campbell J.H., Mendelsohn F.A.O., Campbell G.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerosis: relevance of animal models to human disease. *Clin. Pharmacol. Physiol.* 1996; 23 (supl. 1): S30–S32.
26. Borhani N.O., Mercuri M., Borhani P.A. i wsp. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS): a randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785–791.
27. Zanchetti A., Rosei E.A., Dal Palu C. i wsp. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1667–1676.
28. Rosei E.A., Dal Palu C., Leonetti G. i wsp. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1337–1344.
29. Ruilope L.M. Long-term protection in at-risk hypertensive patients — a role for nifedipine GITS? *Blood Pressure* 2002; 11: 106–111.
30. Simon A., Garipey J., Moyses D., Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103: 2949–2954.
31. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. i wsp. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 26: 1503–1510.
32. Byington R.P., Miller M.E., Herrington D. i wsp. for the PREVENT Investigators: Rationale, design and baseline characteristics of the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 1087–1090.
33. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. i wsp. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.
34. Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V. i wsp. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–925.
35. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond G.M. i wsp. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 79–88.
36. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. i wsp. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J. Hypertens.* 2004; 22: 1309–1316.
37. Motro M., Shemesh J. Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension* 2001; 37: 1410–1415.
38. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine: dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326–1330.
39. Jorgensen B., Simonsen S., Endresen K. i wsp. Restenosis and clinical outcomes in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from Coronary AngioPlasty Amlodipine Restenosis Study (CAPARES). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 592–599.
40. Jukema J.W., van Boven A.J., Zwinderman A.H., Van der Laarse A., Bruschke A.V. Proposed synergistic effect of calcium channel blockers with lipid-lowering therapy in retarding progression of coronary atherosclerosis. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1998; 12 (supl. 1): 111–118.

41. MacMahon S., Sharpe N., Gamble G. i wsp. Randomized placebo-controlled trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or occlusive arterial disease. JACC 2000; 36: 438–443.

42. Cashin-Hemphill L., Holmvang G., Chang R.C. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet: Quinapril Ischemic Event Trial. Am. J. Cardiol. 1999; 83: 43–47.

43. Teo K.K., Burton J.R., Buller C.E. i wsp. Long term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). Circulation 2000; 102: 1748–1754.

44. Stanton A.V., Chapman J.N., Mayet J. i wsp. Effects of blood pressure lowering with amlodipine or lisinopril on vascular structure of the common carotid artery. Clin. Science 2001; 101: 455–464.

Danuta Czarnecka, Katarzyna Styczkiewicz
I Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii, *Collegium*
Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Adres do korespondencji: lek. Katarzyna Styczkiewicz
I Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: (012) 424–73–00, faks: (012) 424–73–20
e-mail: krachwal@interia.pl